

УДК 618.3:616.155.294+616.155.194:612.017.1

О.М. Наумчик

Клінічний випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією, у жінки з синдромом Еванса

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 91-99; doi 10.15574/PP.2021.85.91

For citation: Naumchik OM. (2021). A case of pregnancy complicated with Evance syndrome and heparin-induced thrombocytopenia. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 91-99. doi 10.15574/PP.2021.85.91

Симультанний розвиток аутоімунної гемолітичної анемії та імунної тромбоцитопенії об'єднані в синдром Еванса. Ця патологія під час вагітності зустрічається вкрай рідко, потребує ретельної диференційної діагностики, супроводжується геморагічними та тромботичними ризиками. Лікувальні підходи для аутоімунної гемолітичної анемії та імунної тромбоцитопенії подібні, але в разі аутоімунної гемолітичної анемії обов'язково є тромбопрофілактика. Проведення профілактики тромбоемболії пов'язане з рідкісним ускладненням — гепариніндукованою тромбоцитопенією, яка на тлі зменшення числа тромбоцитів парадоксально є станом підвищеного тромбогенного ризику, що потребує обов'язкової зміни антикоагулянту на не гепаринвмісний.

Клінічний випадок. Описано випадок вагітності, ускладненої гепариніндукованою тромбоцитопенією у 28 тиж, у першовагітної із синдромом Еванса. Лікування основного захворювання було ефективним у разі застосування I лінії терапії. У лікуванні гепариніндукованої тромбоцитопенії застосовано фондапаринукс та антагоніст вітаміну К (варфарин). Моніторинг внутрішньотробоного стану плода проведено з ретельним контролем доплерометричних показників у середньомозковій артерії. Завдяки успішній зміні антикоагулянту, ретельному моніторингу і підібраній терапії досягнуто сприятливого завершення вагітності терміновими неускладненими пологам в 38 тиж живою доношеною дівчинкою масою 2450 г, 8–8 балів за Апгар без тромбоцитопенії або анемії в новонародженій. Протягом року після пологів стан жінки — без погіршень, дитина розвивається відповідно до віку. Проаналізовано подібні випадки ведення вагітності, наведені в літературних джерелах.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: тромбоцитопенія, гемолітична анемія, вагітність, синдром Еванса, гепариніндукована тромбоцитопенія.

A case of pregnancy complicated with Evans syndrome and heparin-induced thrombocytopenia

O.M. Naumchik

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The simultaneous development of autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia is known as Evans syndrome. This pathology is extremely rare during pregnancy, requires careful differential diagnosis and is associated with a high risk of hemorrhagic and thromboembolic complications. Treatment approaches for autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia are similar, but in the case of autoimmune hemolytic anemia, thromboprophylaxis is mandatory. Heparin-induced thrombocytopenia is a serious adverse event of anticoagulation. One presents with a decrease in platelets but a paradoxical increase in thrombotic risk and mandates switching of the anticoagulant agent to a non-heparin one.

Clinical case. We describe the case of pregnancy complicated with Evans syndrome and development of heparin-induced thrombocytopenia at 28 weeks. Treatment of the underlying disease was effective on the use of first-line therapy. Fondaparinux and vitamin K antagonist (warfarin) have been used to treat heparin-induced thrombocytopenia. Monitoring of the fetal condition is carried out with careful control of Doppler ultrasound of the middle cerebral artery. Successful change of anticoagulant, close surveillance and carefully selected therapy allowed to achieve a successful termination of pregnancy. A healthy female newborn with body weight 2450 g, 8–8 Apgar scores was vaginally delivered uneventful at the 38th week. There were neither neonatal thrombocytopenia nor anemia. During the year after birth, the woman's condition is not worse, the child develops according to age.

An analysis of similar cases of pregnancy from the literature is described.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the author.

Key words: thrombocytopenia, hemolytic anemia, pregnancy, Evans syndrome, heparin-induced thrombocytopenia.

Клинический случай беременности, осложненной гепарининдуцированной тромбоцитопенией, у женщины с синдромом Эванса

Е.Н. Наумчик

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Симультанное развитие аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении объединены в синдром Эванса. Данная патология при беременности встречается крайне редко, требует тщательной дифференциальной диагностики, сопровождается геморагическими и тромботическими рисками. Лечебные подходы для аутоиммунной гемолитической анемии и иммунной тромбоцитопении подобны, но в случае аутоиммунной гемолитической анемии обязательной является тромбопрофилактика. Проведение профилактики тромбоемболии связано с редким осложнением — гепарининдуцированной тромбоцитопенией, которая на фоне снижения тромбоцитов парадоксально является состоянием повышенного тромбогенного риска, что требует обязательной смены антикоагулянта на не гепаринсодержащий.

Клинический случай. Описан случай беременности, осложненной гепарининдуцированной тромбоцитопенией в 28 недель, у первичнобеременной с синдромом Эванса. Лечение основного заболевания было эффективным при применении I линии терапии. В лечении гепарининдуцированной тромбоцитопении применены фондапаринукс и антагонист витамина К (варфарин). Мониторинг внутриутробного состояния плода осуществлен с тщательным контролем доплерометрических показателей в среднемозговой артерии. Благодаря успешной смене антикоагулянта, тщательному мониторингу и подобранной терапии достигнуто благополучное завершение беременности срочными неосложненными родами в 38 недель живой

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

доношеной дівочкою масою 2450 г, 8–8 баллов по Апгар без тромбоцитопенії або анемії у новонародженої. В течение года после родов состояние женщины — без ухудшений, ребенок развивается согласно возрасту.

Приведен анализ подобных случаев ведения беременности, представленных в литературных источниках.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследования получено информированное согласие женщины.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гемолитическая анемия, беременность, синдром Эванса, гепарин-индуцированная тромбоцитопения.

Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА) — набутий стан гемолізу внаслідок руйнування еритроцитів аутоантитілами до їх поверхневих антигенів. Захворювання досить рідкісне, може виникати в будь-якому віці, але частіше — у більш старшому. Частота цієї патології становить 0,83–3 випадки на 100 000 на рік, а поширеність — 17 випадків на 100 000 населення [7,19]. Комбінація вагітності з АІГА зустрічається з імовірною частотою від 1 випадку на 50 000 вагітностей [5,11,17] до 1 випадку на 140 000 вагітностей [7].

У 50% спостерігається ідіопатична форма, в інших — вторинна внаслідок лімфопроліферативних захворювань (20%), аутоімунних (20%), інфекційних і пухлинних станів [19].

Синдром Еванса — поєднання аутоімунної гемолітичної анемії та аутоімунної тромбоцитопенії. Буває ідіопатичним (за відсутності передіснуючих виникненню аутоімунних станів) і симптоматичним (як наслідок системного червоного вовчака, вірусного гепатиту, антифосфоліпідного синдрому, хронічного лімфолейкозу тощо) [15]. Враховуючи рідкісність патології, на сьогодні досить мало відомостей про розвиток синдрому Еванса під час вагітності. У літературних джерелах наведено поодинокі випадки такої ситуації [18].

Синдром Еванса є прогностично менш сприятливим, з очікувано тяжчим перебігом, більшою частотою нечутливості до терапії та вищим рівнем смертності [15,19].

Ще одним чинником ризику АІГА вважаються доброякісні тератоми яєчника з потенційною стійкістю до лікування кортикостероїдами [5,16,19].

Залежно від температурних меж реактивності аутоантитіл АІГА поділяється на теплову (65%), холодову (29% — холодова гемаглютенінова хвороба, 1% — пароксизмальна холодова гемоглобінурія), змішану (5%). Теплова АІГА зумовлена дією IgG або в комбінації з комплементом (C3), температура не важлива при лабораторному визначенні антитіл. Іноді зумовлена IgM, що асоціюється з тяжчим гемолізом і вищим рівнем смертності [19]. Холодові форми частіше комплементзалежні, найбіль-

ший титр антитіл визначається за температури 4°C, активація комплементу та патологічний вплив відмічається за температури $\geq 30^\circ\text{C}$.

Холодова гемаглютенінова хвороба часто спостерігається в середньому або старшому віці. Характеризується появою холодowego акроціанозу, феномену Рейно.

Пароксизмальна холодова гемоглобінурія характерна для дитячого віку, часто після інфекцій верхніх дихальних шляхів (особливо мікоплазмової), з лихоманкою, болем у животі, спині, ногах, гемоглобінурією. Гемоліз може бути тяжким, але частіше минає за декілька тижнів [7].

Слід мати на увазі, що під час вагітності перелік причин для гемолізу значний, і АІГА не належить до найчастіших. Необхідним є проведення ретельного диференційної діагностики.

Серед причин для гемолізу виділяють: 1) імунні (аутоімунна гемолітична анемія, алоїмунна); 2) вроджені (патологія синтезу гемоглобіну, патологія еритроцитарних ферментів — недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, патологія мембрани еритроцитів — вроджений сфероцитоз); 3) механічні (механічні серцеві клапани, мікроангіопатичні гемолітичні анемії — HELLP-синдром, тромботична тромбоцитопенічна пурпура, гемолітико-уремічний синдром); 4) ліки (α -метилдопа, пеніцилін, нестероїдні протизапальні засоби); 5) бактеріальні ензими [7,11].

При АІГА гемоліз зумовлений частіше IgG, іноді в комбінації з комплементом, рідко — IgM. Найчастіше гемоліз позасудинний [17].

Найчастіше гемоліз позасудинний [17].

У разі підозри аутоімунної гемолітичної анемії слід відповісти на три запитання: чи є гемоліз; чи гемоліз аутоімунний; який тип АІГА [7].

Під час обстеження пацієнтки з ознаками гемолізу необхідно встановити наявність анамнестичних чинників ризику:

- кардіоваскулярні чи легеневі захворювання, здатні знижувати толерантність до анемії;
- причини для вторинного гемолізу (нещодавно перенесена мікоплазмозна інфекція, аутоімунні захворювання);
- застосування ліків;

Таблиця 1

Диференційна діагностика станів, що супроводжуються гемолізом під час вагітності [8]

Показник	HELLP-синдром	Гострий жировий гепатоз	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура	Гемолітико-уремічний синдром
Гемоліз	+ до +++	0 до +	+++	++ до +++
Підвищення ЛДГ	++ до +++	+ до ++	+++	++ до +++
Підвищені АЛТ, АСТ	++ до +++	++ до +++	0 до +	0 до +
Тромбоцитопенія	++ до +++	+ до ++	+++	++ до +++
Загальний білірубін	+	++ до +++	+ до ++	+ до ++
Протеїнурія	+++	+	+ до ++	+ до ++
Ниркова недостатність	0 до ++	+	0 до ++	++ до +++
Симптоми з боку центральної нервової системи	±	+	+++	±
Дисеміноване внутрішньосудинне згортання	0 до ++	0 до +++	0	0
Гіпоглікемія	0 до +	+ до +++	0	0
Лихоманка	0	+	++	0
Час виявлення	III триместр	III триместр	II триместр	після пологів

- сімейний анамнез щодо анемії та явищ гемолізу;
- гемотрансфузії, трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин протягом останніх трьох місяців [7,11].

Огляд часто може бути не показовим. Іноді є скарги на прояви анемії (слабкість, запаморочення, задишка), гемолізу (жовтушність, темна сеча), рідко — гепатоспленомегалія. Огляд може бути корисним для виявлення захворювання, що є першопричиною гемолітичної анемії [7].

Типові лабораторні знахідки при гемолізі:

1. Гіпербілірубінемія за рахунок непрямой фракції.
2. Підвищений вміст ретикулоцитів.
3. Підвищений рівень лактатдегідрогенази (ЛДГ).
4. Зниження рівня гаптоглобіну.
5. У мазку крові: сфероцитоз, аглютинація чи поліхромазія.
6. Гемоглобінурія (при внутрішньосудинному гемолізі).
7. Гемосидерин сечі (можливо, за тиждень після внутрішньосудинного гемолізу).

Для визначення аутоімунного походження гемолізу необхідно провести прямий антиглобуліновий тест (пряма проба Кумбса) для виявлення IgG, IgM, IgA або комплексу (звичайно C3d), прикріплених до еритроцитарної мембрани. Рутинно використовуються моноспецифічні анти-IgG та анти-C3d антитіла, що дають змогу встановити тип АІГА. Позитивна пряма проба Кумбса не є специфічною.

У разі негативного прямого антиглобулінового тесту та наявності гемолізу і відсутності неімунних причин для нього слід мати на увазі, що хибно негативний результат може бути зумовлений низькою афінністю антитіл, низькою концентрацією, якщо процес зумовлений IgA, більшість рутинних систем їх не включає. У таких випадках використовують моноспецифічну антиIgA-сироватку, більш чутливі методи (гелеву колонну аглютинацію, техніку елюції еритроцитів тощо) [7,19].

Лабораторне обстеження при АІГА також має включати: тести на вірусні гепатити, ВІЛ, антиядерні антитіла, антитіла до двоспиральної ДНК, тести для виключення холодних антитіл [7].

Під час вагітності важливою є диференційна діагностика серед станів, що можуть спричиняти гемоліз (табл. 1).

Імунна тромбоцитопенія — аутоімунне захворювання, в основі якого є вироблення аутоантитіл класу IgG до поверхневих глікопротеїнів тромбоцитів. Ці антитіла мають можливість трансплацентарного проникнення, а отже, спричиняють ризик плодових і неонатальних ускладнень геморагічного характеру. Достовірних антенатальних ознак для розрахунку ризику тромбоцитопенії плода немає. Після народження рекомендований контроль числа тромбоцитів у динаміці, з очікуваним падінням на 2–5-ту добу [14].

У лікуванні рекомендованими засобами I лінії є кортикостероїди (20 мг/добу з поступовим зниженням дози до мінімально ефективної). II лінія — комбінація оральних кортико-

стероїдів та в/в Ig; спленектомія (у II триместрі лапароскопічним методом). Ритуксимаб вважається ефективним і безпечним засобом лікування під час вагітності, належить до III лінії терапії [11–13]. Отже, принцип вибору терапії подібний, як і для лікування АІГА.

Описаних випадків синдрому Еванса під час вагітності в літературі вкрай мало. Враховуючи, що поза вагітністю синдром Еванса вважається прогностично гіршим варіантом захворювання, отже, під час вагітності ризику для матері та плода ще збільшуються.

Гепариніндукована тромбоцитопенія (ГІТ) — найбільш значуще негеморагічне ускладнення в лікуванні гепарином.

Виникає з частотою від <0,1% до 7%, залежно від типу гепарину, тривалості застосування. Для нефракціонованого гепарину (НФГ) частота виникнення цього ускладнення в 10 разів вища порівняно з низькомолекулярними гепаринами (НМГ) [3].

Під час вагітності зустрічається вкрай рідко (<0,1%) [4,10].

У патогенезі лежить утворення антитіл класу IgG до комплексу тромбоцитарного фактора 4 (PF4) та гепарину. Антитіла приєднуються до рецептора Fcγ RIIa тромбоцитів, активують їх, що призводить до агрегації та споживання тромбоцитів, запускається коагуляційний каскад. Ці антитіла також активують моноцити, ендотеліальні клітини, що призводить до підвищеної експресії тканинних факторів і продукції тромбіну [10]. Тромбоз виникає в 1/3–1/2 пацієнтів із ГІТ — венозний, артеріальний, мікросудинний. Ризик смерті при ГІТ становить від 5% до 10% [1,3,10].

Клінічна вірогідність вираховується за шкалою 4Т або новою ГІТ Експертною шкалою вірогідності [6,10]. Підтверджується діагноз серологічними методиками [3,10].

У лікуванні основною є заміна НФГ або НМГ негепаринвмісними антикоагулянтами. Під час вагітності рекомендовані: данапароїд, фондапаринукс, аргатробан, бівалірудин. Вибір препарату є дуже дискусійним. Фондапаринукс найчастіше призначається як альтернатива та може бути застосований під час вагітності. Відповідно до систематичного огляду публікацій стосовно лікування ГІТ під час вагітності R.K. Chaudhary та співавт. дійшли висновку, що всі пацієнти отримували один із названих препаратів з обов'язковим переходом на антагоністи вітаміну К або залишилися на лепірудині [2]. Важливим є дотримання безпечного

інтервалу від введення антикоагулянту до пологів і/або регіонарної анестезії, від 22 год до 42 год згідно з різними рекомендаціями [10].

Нижче наведено досвід ведення вагітності, ускладненої ГІТ у 28 тиж, а також пологів, післяпологового періоду жінки із синдромом Еванса.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки.

Клінічний випадок

Першовагітна пацієнтка, віком 20 років, госпіталізована до відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології в терміні вагітності 10 тиж для обстеження, підбору медикаментозного супроводу та складання плану ведення вагітності. В анамнезі з 2013 р. встановлено діагноз аутоімунної гемолітичної анемії, системного червоного вовчаку, антифосфоліпідного синдрому, вірусного гепатиту В. Отримувала лікування медролом, ефективно. У 2017 р. перенесла гостре порушення мозкового кровообігу. Після госпіталізації в 10 тиж та дообстеження виявлено гетерозиготні мутації F13A1, FGB, ITGB-3-β-інтегрин; позитивні ANA, підвищені титри вовчакового антикоагулянту, антитіл до кардіоліпіну, β2-глікопротеїду. У загальному аналізі крові встановлено такі показники: гемоглобін (Hb) — 105 г/л, тромбоцити — $102-60 \times 10^9/\text{л}$. У біохімічному аналізі крові не виявлено гіпербілірубінемії, підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), коагулограма — у межах гестаційної норми. Встановлено діагноз вторинної тромбоцитопенії на тлі системного червоного вовчаку, антифосфоліпідного синдрому, вірусного гепатиту В, поєднаної з аутоімунною гемолітичною анемією, що вкладається в синдром Еванса. За сукупністю чинників жінку віднесено до високого тромбогенного ризику, призначено антикоагулянтну терапію НМГ (еноксапарин) у профілактичній дозі відповідно до ваги — 0,4 мл із продовженням на 6 тиж післяпологового періоду. Комбінований скринінг I триместру задовільний. Враховуючи сукупну аутоімунну патологію з 12 тиж призначено терапію кортикостероїдами — метилпреднізолон 16 мг (Медрол, Pfizer Italia S.r.l.) з терапією супроводу — кальцій-D3 нікомед, інгібітори протонної помпи, фолієва кислота 5 мг. Жінка виписана додому.

У 24 тижні феритин становив 17,8 нг/мл, до лікування додано сульфат заліза. Ефективність антикоагулянтної терапії проконтрольовано визначенням активності антиХ-фактора, який перебував у референтних значеннях ефективної профілактичної дози. У 28 тиж жінку госпіталізовано з приводу падіння тромбоцитів у загальному аналізі крові до $18 \times 10^9/\text{л}$, геморагічного синдрому не виявлено. Враховуючи можливість розвитку ГІТ, ризик оцінено за рекомендованою шкалою 4Т [6] і визначено як низький. Вирішено замінити антикоагулянт на антагоніст вітаміну К – варфарин, дозу 3,75 мг підібрано на основі показника МНО. Дозу метилпреднізолону збільшено до 24 мг. Число тромбоцитів підвищилося до $138 \times 10^9/\text{л}$, Нб – у межах 113–134 г/л. Жінку виписано додому.

Внутрішньоутробний стан плода проконтрольовано шляхом виконання УЗД з 28 тиж що два

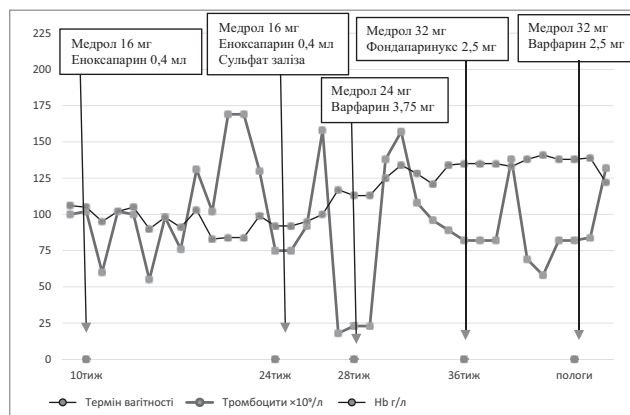


Рис. Динаміка зміни тромбоцитів і гемоглобіну під час вагітності та післяпологового періоду залежно від призначеної терапії

тижні з контролем доплерометричних показників СМА. З 31-го тижня виявлено малий для гестаційного віку плід, порушень під час доплерометричних досліджень не встановлено.

Таблиця 2

Аналіз літературних джерел щодо випадків АІГА під час вагітності

Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
Saha P.K., 2017 [17]	27-річна повторновагітна, 26 тиж вагітності, госпіталізована до найближчого госпіталю зі скаргами на лихоманку, загальну слабкість, серцебиття. Перша вагітність – без особливостей. Будь-яких ліків не застосовувала. Нб – 53 г/л. Перелито 2 од. крові, розпочато застосування перорального заліза. Переведена до вищого центру з приводу відсутності поліпшення та збільшення білірубіну. Госпіталізована після 5 діб лікування зі скаргами на один епізод лихоманки, жовтухою, тяжкою анемією. Була бліда, іктерична, з тахікардією (>120 уд./хв). Артеріальний тиск – у нормі, помірний набряк стоп. Гепатоспленомегалії чи лімфаденопатії не виявлено. Нб – 62 г/л, у мазку крові – помірний анізопоїкілоцитоз, сфероцити, поліхроматофільні клітини, шистоцити відсутні. Лейкоцити та тромбоцити – у нормі. Загальний/прямий білірубін – 5,3/1,99%, помірно підвищені трансамінази – АСТ (58 Од/л), АЛТ (72 Од/л), показники ниркової функції – у нормі. Культури крові та сечі стерильні, дослідження на малярію, гепатити А, Е, С, В, ВІЛ, лептоспіроз негативні. Перелито ще 2 од. крові після перехресної сумісності. Нб – 40 г/л, підвищення білірубіну. Ретикулоцити – 12% (індекс – 2,6). ЛДГ – 1594 мкл/л. УЗД – помірна гепатоспленомегалія, негативний гемоглобін плазми та сечі свідчать на користь екстравааскулярного гемолізу. Прямая (анти-IgG, анти-C3d) та непряма проби Кумбса негативні. Глюкозо-6-фосфат дегідрогеназна недостатність та гемоглобінопатії виключені. Встановлено діагноз Кумбс-негативної гемолітичної анемії. Перелито ще 4 од. крові протягом тижня, пульс-терапію метилпреднізолоном (1 г/добу протягом 3 діб) з наступним пероральним застосуванням преднізолону 40 мг/добу. Терапія підтримки: пероральне залізо, парентерально ціанкобаламін. За тиждень – симптоматичне поліпшення. Нб – 76 г/л, зниження загального білірубіну – 0,36 мг/дл, ЛДГ – 336 мкл/л підтверджує діагноз. За місяць виписана з Нб 92 г/л. Розвинувся стероїдасоційований діабет, контрольований низькими дозами інсуліну. Амбулаторно дозу преднізолону зменшено до 15 мг протягом 6 тиж	Пологи в 36 тиж, здоровий хлопчик, 2400 г без ознак гемолітичної хвороби	Перед випискою Нб становив 121 г/л, безсимптомна, продовжила застосування преднізолону 5 мг/добу

Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
Saha P.K., 2017 [17] Lauzikiene D. et al., 2015 [8]	34-річна повторно вагітна в терміні 29 тиж доставлена до відділення екстреної допомоги з вираженою слабкістю і головним болем. В анамнезі – 6 медабортів, 1 неускладнена вагітність із терміновими пологамі. У віці 12 років – напад тромбоцитичної тромбоцитопенічної пурпури, пролікований стероїдами протягом 3 років. Після цього не мала рецидиву чи інших тяжких захворювань. Дана вагітність перебігала без скарг, за винятком останніх 3 діб. Під час огляду – блідість з іктеричним забарвленням шкіри та кон'юнктиви, задишка. Стан плода не порушений, нестресовий тест реактивний. Hb -38 г/л, нормоцитоз, ретикулоцитопенія – 38%, лейкоцити, тромбоцити – в нормі. Гіпербілірубінемія за рахунок непрямой фракції (28,4 мкмоль/л), нормальні АСТ, АЛТ, підвищена ЛДГ (552 О д/л), підвищені фібриноген (4,38 г/л), D-димер (1835 мкг/л), нормальне АТЧЧ. Аналіз сечі – в нормі. Залізо сироватки – 70,4 мкмоль/л, феритин – 418,9 мкг/л, гаптоглобін – <0,08 г/л. Еритропоетин – 104 Од/л. Молекулярні тести на гострий Parvo B19, IgM до вірусу Епштейна-Барра негативні. Гепатоспеномегалія. В аспіраті кісткового мозку – подовжений еритропоєз без аномальних клітин. Група крові A(II), Rh+. Пряма та непряма проби Кумбса позитивні. Резус-фенотип: ccEe. АнтиRh-ат – 1:2000. Перелито 6 одиниць A(II), Rh-ермаси, розпочато терапію кортикостероїдами: дексаметазон 6 мг у 4 застосування протягом 2 діб, потім перорально преднізолон 60 мг з розрахунку 1 мг/кг/добу, фраксипарин, інгібітори протонної помпи, фолієва кислота. Під час контролю показників виявлено продовження гемолізу з ретикулоцитопенією. Анемію плода виявлено на 9-ту добу лікування шляхом підвищення пікової систолічної швидкості в СМА до 0,67. Прийнято рішення про розродження шляхом кесаревого розтину. Від запропонованої спленектомії пацієнтка відмовилася	Кесарів розтин – у 30 тиж 4 доби. Під час операції перелито 5 одиниць A(II) Rh-ермаси	Перед випискою Hb становив 121 г/л, безсимптомна, продовжила застосування преднізолону 5 мг/добу Новонароджена дівчинка з тяжкою непрямою гіпербілірубінемією (150 мкмоль/л), помірною анемією (Hb – 136 г/л). Група крові A(II) Rh+, позитивна непряма проба Кумбса. Діагноз тяжкої Rh-алоїмунізації. Лікування замінним переливанням, фототерапією. На 2-гу добу помірні судоми, куповані люміналом. Стан стабілізований, на 6-ту добу переведена до відділення інтенсивної терапії дитячого госпіталю. На тлі недоношеності діагностовано алоїмунну гемолітичну анемію з ретикулоцитопенією. Протягом місяця проведено ще 2 замінні переливання. Через 3 міс – нормальні рівні гемоглобіну та ретикулоцитів. Породілля після пологів продовжила лікування. Через декілька тижнів після пологів Hb -124 г/л, ретикулоцити – 3,68%, дозу преднізолону знижено до 0,5 мг/кг/добу
Felemban A. et al., 2019 [5]	24-річна першовагітна доставлена в 24 тиж вагітності зі скаргами на слабкість, запаморочення. В анамнезі – без серйозних захворювань, хірургічних втручань, вживання ліків, сімейний анамнез не обтяжений щодо гематологічних захворювань. В лабораторних обстеженнях: еритроцити – 2,68 мкл, Hb – 77 г/л, тромбоцити – 545x10 ⁹ /л, ретикулоцити – 18,63%, ЛДГ – 567 Од/л (N 125–243 Од/л), білірубін загальний – 44,1 μmol/l (норма – 3,4–20,5 μmol/l). Функція нирок не порушена. Пряма проба Кумбса позитивна. Дослідження на віруси, антинуклеарні антитіла, антитіла до дволанцюгової ДНК, антивовчачові, анти SS-A, SS-B антитіла негативні. Внутрішньоутробний стан оцінено шляхом УЗД – не порушений. Правий яєчник збільшений до 7,7x7 см зі складною кістою 6,7–6 см, схожою на дермоїдну. Отримала високі дози стероїдів (починаючи зі 100 мг). Ретуксимаб 4 дози, в/в Іг 3 дози. Сумарно перелито 44 од. ермаси. У 36-37 тиж на УЗД виявлено рідину в перикарді, ініційовано пологи	Індуковані в 36–37 тиж пологи через природні пологові шляхи. Здорова дівчинка	Ехокардіографія новонародженої не виявила аномалій. У породіллі знизився Hb з 110 г/л до 70 г/л. Азатіопрін у комбінації з кортикостероїдами та трансфузією 6 од. ермаси неефективні. Через 2 тиж Hb – 61 г/л. Проведено лапароскопічну цистектомію, згідно з ПГЗ-дермоїдна. Після операції жінка швидко відновилася, симптоми анемії зникли, Hb зріс до 138 г/л, ЛДГ знизилася до 169 Од/л
Maroto A. et al., 2020 [9]	35-річна з необтяженим медичним анамнезом уперше консультована в 17 тиж із приводу прогресуючої астенії, Hb - 63 г/л, отримала трансфузію ермаси з наступним в/в карбоксимальтозним залізом. У 18 тиж Hb – 82 г/л, MCV – 113 fL, ретикулоцити – 18%, слабкопозитивна пряма проба Кумбса на IgM, виражено позитивна на комплемент, KLU – 269 Од/л, білірубін – 0,92 мг/дл. Розпочато терапію преднізолоном 1 мг/кг/добу. Рівень гомоцистеїну, сироваткового заліза, фолієвої кислоти, вітаміну B ₁₂ – у нормі, негативний ANA, вовчачовий антикоагулянт, інфекційні маркери. Виявлені холодові антитіла, включаючи позитивну пряму пробу Кумбса на C3 (IgM). Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом вимірювання пікової систолічної швидкості в СМА, ознак анемії не виявлено. Через 4 тиж лікування дозу преднізолону вдвічі зменшено. У 27 тиж клінічне та лабораторне погіршення. Госпіталізація, метилпреднізолон 30 мг/12 год в/в інфузії. Контроль стану плода шляхом УЗД і КТГ-моніторингу. Після лікування Hb – 54 г/л. Проведено профілактику СДР плода, терапію гамаглобулінами. Пікова систолічна швидкість у СМА <1,5 MoM, реактивний тип КТГ. Hb – 80 г/л. У 35 тиж – антенатальна загибель плода	Мертвонароджені в 35 тиж	За результатами розтину та генетичного аналізу – без патології. В післяпологовому періоді продовжено терапію преднізолоном зі зменшенням дози та неспецифічними імуноглобулінами з ефектом

Джерело	Опис випадку	Результат	Перебіг післяпологового періоду
Maroto A. et al., 2020 [9]	42-річна вагітна госпіталізована для лікування анемії. Hb – 75 г/л, негативна непряма проба Кумбса, нормальний феритин, ретикулоцити – 13,6%, MCV – 109,8 fL. В анамнезі – нормальна вагітність, відсутність значущих захворювань. Позитивна пряма проба Кумбса на IgG та комплемент, ЛДГ – 657 Од/л, гаптоглобін – <8, нормальні показники заліза та трансферину. Призначено преднізолон 1 мг/кг/добу з наступним зменшенням дози. Контроль пікової систолічної швидкості СМА плода – без патології	У 38,5 тиж природні пологи – без ускладнень	Післяпологовий період – без ускладнень, виписана додому, знижено дозу преднізолону
Sacks D.A. et al., 1981 [16]	36-річна повторновагітна з очікуваними II пологами, госпіталізована з приводу позитивної прямої та непрямої проби Кумбса. Вагітність ускладнена гестаційним діабетом класу В. Рік тому під час вагітності тест на антитіла був негативним. Пряма проба Кумбса позитивна з анти-IgG, негативна з антикомплементарною сироваткою. Теплова елюція Ландштейнера відбувалася з рідкісними D- та Rh-клітинами. Виявлено IgG до еритроцитарних антигенів. Із ліків отримувала пренатальні вітаміни та залізо. Під час огляду не виявлено гепатоспленомегалії, лімфаденопатії. Тести на антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор негативні. Пункція кісткового мозку неможлива з причини ожиріння. Гемоглобін, тромбоцити, ретикулоцити, гаптоглобін, проба Кумбса, білірубін – без змін із прогресуванням вагітності. Двічі на тиждень проводився нестресовий тест, щоденно – визначення естріолу сечі з 34 тиж – у нормі. Амніоцентез проведено в 34, 35, 37 тиж для оцінки оптичної щільності. На УЗД у плода не виявлено ознак гемолітичної хвороби – гепатомегалії, асцити, набряку шкіри голови, нормальна кількість навколоплідних вод	У 38 тиж індуковані пологи. Без ускладнень. Дівчинка, 3500 г, 8–9 балів за Апгар	Новонароджена без гепатоспленомегалії, білірубін пуповинної крові – 1,5 мг/100 мл, ретикулоцити – 3,4%. Позитивні пряма та непряма проби Кумбса. У 5 тиж пряма проба Кумбса все ще залишалася позитивною, Hb – 125 г/л. У 8 міс пряма та непряма проби стали негативними
	35-річна повторновагітна шляхом ДРТ – інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперми, перше відвідування – у 9 тиж. В анамнезі – 1 нормальні пологи, бронхіальна астма, трансфузії не було. Hb – 144 г/л, Rh-позитивний тип крові. У 28 тиж виявлено гостру макроцитарну анемію. Hb – 79 г/л, збільшене MCV. При подальшому дообстеженні виключено причини гемолізу: HELLP-синдром, гемолітико-уремічний синдром, тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру. Виключено системний червоний вовчак. Виявлено підвищення ЛДГ, зниження гаптоглобіну, підвищення ретикулоцитів. Гемоглобін у сечі не виявлено. Пряма проба Кумбса позитивна щодо IgG та негативна щодо C3d. Непрямий антиглобуліновий тест негативний. Передіснуючі інфекційні захворювання виключено. Тест на холододі аглютиніни негативний. Встановлено діагноз АІГА. Продовжено застосування емпірично призначеного препарату заліза. Hb – 101 г/л у 31 тиж. Внутрішньоутробний стан плода контролювався шляхом УЗД та доплерометрії: вимірювання пікової систолічної швидкості в СМА кожні 2 тиж – без відхилень	Спонтанні пологи в 40 тиж. Дівчинка, вагою 3575 г, 9-9 балів за Апгар. ЗК 330 мл. Пологи – без особливостей	Післяпологовий період – без ускладнень. 1-ша доба після пологів: Hb – 107 г/л. У новонародженої Hb – 136 г/л. На 2-гу добу новонароджена потребувала фототерапії у зв'язку з жовтяницею. Мама з дитиною виписані на 5-ту добу. Рівень гемоглобіну був нормальним на 10-ту добу після пологів. На 150-ту добу з'явилися скарги на норову кровотечу, синці. На 203-ту добу тромбоцити – 8×10^9 /л. За результатами пункції кісткового мозку – нормальні мегакаріоцити, відсутні атипичні клітини. Встановлено діагноз імунної тромбоцитопенії, в сукупності з передіснуючою АІГА, встановлено діагноз синдрому Еванса. Розпочато терапію кортикостероїдами (метилпреднізолон 500 мг 3 доби, продовжено преднізолоном 60 мг з наступним зниженням дози до відміни). Через 1 рік Hb та тромбоцити – в нормі
Mauermann E. et al., 2016 [10]	29-річна вагітна госпіталізована з явищами серцевої недостатності (NYHA IV). Дана вагітність – III, 27 тиж, в анамнезі – 2 пологи. Виявлено дилатовані камери серця, виражену мітральну регургітацію, помірний мітральний стеноз, незначний аортальний стеноз, незначну трикуспідальну регургітацію. Hb – 78 г/л. Передчасний розрив плодових оболонок – за 20 діб до госпіталізації. Виявлено затримку внутрішньоутробного розвитку, олігогідрамніон, плацентарну дисфункцію. Для стабілізації стану переведена до відділення інтенсивної терапії. Призначено в/в дігосин, фуросемід, магnezію, калій, амоксицилін, профілактику СДР плода бетаметазоном. Для підтримання тиску – норепінефрин. Антикоагулянтна терапія НФГ 15000 Од/добу в день госпіталізації з наступним переведенням на дельтапарин 10000 Од/добу п/шк. На 2-ту добу – клінічне поліпшення. Подальша терапія бета-блокаторами та препаратами заліза. На 8-му добу рівень тромбоцитів впав з 254×10^9 /л до 121×10^9 /л. За шкали 4T вірогідність ГТ – 67%. Дельтапарин відмінено. Діагноз ГТ підтверджено IgG ІФА. Призначено перорально аспірин 100 мг, фондапаринукс 2,5 мг п/шк з цільовим рівнем анти-Ха >0,25мг/л. У 32 тиж виявлено тяжку плацентарну недостатність. Кесарів розтин заплановано на наступний ранок після закінчення 36-годинного інтервалу після фондапаринуксу	Кесарів розтин у 32 тиж з причини тяжкої плацентарної недостатності під комбінованою спінально-епідуральною анестезією з легкою седатцією. Утеротонік – інфузія окситоцину. Інтраопераційних ускладнень не було. Загальна крововтрата – 400 мл. Дитина вагою 950 г, 6–7–7 балів за Апгар	Hb після операції – 99 г/л. Фондапаринукс – 5 мг/добу призначено через 12 год після операції, з наступним переходом на антагоністи вітаміну К. Через 6 міс проведено протезування мітрального та реконструкцію трикуспідального клапана

У 36 тиж жінку госпіталізовано для планового бриджингу варфарину та допологової підготовки. Тромбоцити — $82 \times 10^9/\text{л}$, Hb — 135 г/л. Збільшено дозу метилпреднізолону до 32 мг, варфарин відмінено, з наступної доби призначено фондапаринукс (2,5 мг). Спонтанні пологи в 38 тиж — без епідуральної анестезії. У день пологів тромбоцити становили $82 \times 10^9/\text{л}$, Hb — 138 г/л. Народилася дівчинка масою 2450 г, зростом 49 см, 8–8 балів за Апгар. Загальна крововтрата — 100 мл. Тромбоцити новонародженої дорівнювали $260 \times 10^9/\text{л}$, жовтяниці не було.

У породіллі наступної після пологів доби тромбоцити становили $84 \times 10^9/\text{л}$, Hb — 139 г/л, на 4-ту добу — відповідно $132 \times 10^9/\text{л}$ і 122 г/л. У післяпологовому періоді призначено варфарин на 6 тиж під контролем МНО. Дитину разом із мамою виписано на 7-му добу додому.

Катамнестично протягом року після пологів у жінки виявлено безсимптомне падіння тромбоцитів до $50 \times 10^9/\text{л}$ із самостійним відновленням, Hb — у межах норми. Дівчинка здорова, розвиток відповідно до віку.

Дискусія

Аналіз літературних джерел щодо випадків АІГА під час вагітності показав, що із 7 випадків теплова форма спостерігалась у 6 жінок, холодова — в 1 жінки з несприятливим перинатальним результатом. В 1 випадку АІГА не була чутлива до терапії кортикостероїдами на тлі тератоми яєчника, в 1 випадку відмічався синдром Еванса під час вагітності. Передчасні пологи описані в 2 випадках, термінові — у 4, шляхом кесаревого розтину — 1. Мертвородження спостерігалось в 1 випадку. Також

наведено випадок ГІТ під час вагітності зі сприятливим результатом.

Висновки

1. Аутоімунна гемолітична анемія є досить рідкісною патологією під час вагітності. У комбінації з імунною тромбоцитопенією (синдром Еванса), ускладнена ГІТ — у край рідкісна. Такий стан є потенційно небезпечним, беручи до уваги потенційні тромботичні та геморагічні ускладнення, зростання материнських і перинатальних ризиків.

2. Слід зазначити, що вагітність і пологи в жінок з АІГА, ГІТ належать до вагітності вкрай високого ризику, що потребує антенатального спостереження мультидисциплінарною командою за участю акушера-гінеколога, гематолога, спеціаліста з внутрішньої медицини, під ретельним контролем лабораторних показників і клінічних змін, внутрішньоутробного стану плода, в лікувальному закладі III рівня.

3. У постнатальному періоді під час спостереження за матір'ю та новонародженим слід контролювати показники гемоглобіну, тромбоцитів, білірубину та інших лабораторних показників.

4. Враховуючи високий ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у цій групі, породіллі слід призначати тромбопрофілактику на 6 тиж післяпологового періоду.

5. Своєчасне застосування діагностичного алгоритму та лікувально-профілактичних заходів у вагітних з аутоімунними захворюваннями крові дає змогу досягти успішних перинатальних наслідків.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arepally GM. (2017). Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 129 (21): 2864–2872.
2. Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, Bhatt VR. (2015). Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 13 (2): 92–97.
3. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, Linkins LA, Rodner SB, Selleng S, Warkentin TE, Wex A, Mustafa RA, Morgan RL, Santesso N. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2 (22): 3360–3392.
4. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, Esplin MS, Branch DW, Rodgers GM, Silver RM. (2001). Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 185 (1): 148–152.
5. Felemban AA, Rashidi ZA, Almatrafi MH, Alsaahbi JA. (2019). Autoimmune hemolytic anemia and ovarian dermoid cysts in pregnancy. Saudi Med J. 40 (4): 397–400.
6. Greinacher A. (2021). 4Ts Score for Heparin-Induced Thrombocytopenia. Mdcalc. URL: <https://www.mdcalc.com/4ts-score-heparin-induced-thrombocytopenia>.
7. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. (2017). The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. British Journal of Haematology. 176: 395–411.
8. Lauzikiene D, Ramasauskaitė D, Luza T, Lenkute R. (2015). Pregnancy Induced Autoimmune Warm Antibodies Hemolytic Anemia: A Case Report. Geburtsh Frauenheilk. 75: 1167–1171.
9. Maroto A, Martinez Diago C, Tio G, Sagues M, Borrell A, Bonmati A, Teixidor M, Adrados C, Torrent S, Alvarez E. (2020). Autoimmune hemolytic anemia in pregnancy: a challenge for maternal and fetal follow-up. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 25: 1–3.
10. Mauermann E, Vokt C, Tsakiris DA, Tobler D, Girard T. (2016). Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: an interdisciplinary challenge a case report and literature review. J Obstet Anesth. 26: 79–82.

11. Pavord S, Hunt B. (2010). The Obstetric Hematology Manual. Cambridge University Press: 56–59.
12. Provan D, Arnold DM, Bussell JB et al. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 3 (22): 3780–3817.
13. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. (2013). Clinical Practice Guidelines on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Thrombocytopenia-pocket-Guide*. American Society of Hematology.
14. Ramadan MK, Hubeich M, Itani SE, Mogharbil A. (2016). Severe Gestational Thrombocytopenia: A Case Report and Brief Review of the Literature. *Journal of Hematology*. 5 (4): 142–150.
15. Rumyantsev AG, Maschan AA. (2014). Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Fishera Evansa. Rossiyskaya federatsiya. [Румянцев АГ, Масчан АА. (2014). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Фишера—Эванса. Российская федерация].
16. Sacks DA, Platt LD, Johnson CS. (1981). Autoimmune hemolytic disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 140: 942–946.
17. Saha PK, Kaur J, Bagga R, Kalra JK, Jain A. (2017). A Rare Case of Successfully Treated Coombs Negative Immune Haemolytic Anaemia in Pregnancy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 11 (2): 6–7.
18. Suzuki H, Yamanoi K, Ogura J, Hirayama T, Yasumoto K, Shitanaka S, Inayama Y, Sakai M, Ohara T, Suganami K. (2019). A Case of Pregnancy Complicated with Evans Syndrome with Sequential Development of Autoimmune Warm Antibody Hemolytic Anemia and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*: 1–5.
19. Zanella A, Barcellini W. (2014). Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematol*. 99 (10): 1547–1554.

Відомості про авторів:

Наумчик Олена Миколаївна — лікар акушер-гінеколог, аспірант відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2020 р.; прийнята до друку 15.03.2021 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.